

• 论 著 •

# 胃癌组织中 miR-133a-3p、miR-4317 的表达及临床意义

杨建华,牛广旭,郭晓娟,王 静

(河北省邯郸市中心医院病理科,河北邯郸 056001)

**摘 要:****目的** 检测胃癌组织中微小 RNA(miR)-133a-3p 和 miR-4317 表达情况,并探究二者的临床意义。**方法** 收集 60 例胃癌患者的癌组织及其相对应的癌旁组织,采用实时荧光定量反转录 PCR(RT-qPCR)技术检测组织样品中 miR-133a-3p 和 miR-4317 表达水平,同时分析 miR-133a-3p 和 miR-4317 表达与患者临床特征之间的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 miR-133a-3p 和 miR-4317 表达与患者预后的关系。**结果** RT-qPCR 试验结果显示,胃癌组织中 miR-133a-3p、miR-4317 相对表达量均低于癌旁正常组织,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。胃癌组织中 miR-133a-3p 表达水平与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移有关( $P<0.05$ );miR-4317 表达水平与淋巴结转移、远处转移及肿瘤 TNM 分期有关( $P<0.05$ )。Kaplan-Meier 生存曲线显示,miR-133a-3p 高表达胃癌患者的 5 年生存率高于低表达者,术后生存时间长于低表达者( $P<0.05$ );miR-4317 低表达胃癌患者的 5 年生存率低于高表达者,术后生存时间短于高表达者( $P<0.05$ )。**结论** 胃癌组织中 miR-133a-3p 和 miR-4317 均表现为低表达,二者有可能作为胃癌预测和预后判定的潜在标志物,为胃癌患者的预测和预后判定提供一定的参考价值。

**关键词:**胃癌; miR-133a-3p; miR-4317; 临床特征; 预后  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.017 **中图法分类号:**R446.8  
**文章编号:**1673-4130(2020)06-0702-04 **文献标识码:**A

## The expression and clinical significance of miR-133a-3p and miR-4317 in gastric cancer

YANG Jianhua, NIU Guangxu, GUO Xiaojuan, WANG Jing

(Department of Pathology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056001, China)

**Abstract:****Objective** To detect the expression of microRNA( miR)-133a-3p and miR-4317 in gastric cancer, and explore the clinical significance of the two. **Methods** The cancer tissues of 60 gastric cancer patients and their corresponding adjacent tissues were collected. Real-time quantitative PCR (RT-qPCR) was used to detect the expression levels of miR-133a-3p and miR-4317 in tissue samples. The relationship between the expression of miR-133a-3p and miR-4317 and clinical characteristics of patients were also analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the expression of miR-133a-3p and miR-4317 and the prognosis of patients. **Results** The RT-qPCR results showed that the relative expressions of miR-133a-3p and miR-4317 in gastric cancer tissues were lower than those in adjacent normal tissues, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The expression of miR-133a-3p in gastric cancer tissues were correlated with tumor TNM stage and lymph node metastasis ( $P<0.05$ ). The expression level of miR-4317 were correlated with lymph node metastasis, distant metastasis and tumor TNM stage ( $P<0.05$ ). The Kaplan-Meier survival curve showed that the 5-year survival rate of patients with high expression of miR-133a-3p was higher than that of patients with low expression, and the survival time was longer than that of patients with low expression ( $P<0.05$ ). The 5-year survival rate of patients with low expression of miRNA-4317 was lower than that of patients with high expression of miR-4317, and the survival time was shorter than that of patients with high expression ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The expression of miR-133a-3p and miR-4317 in gastric cancer tissues is low expression. The expression levels of both miR-133a-3p and miR-4317 can be used as potential markers for prognosis and diagnosis of gastric cancer, and they can provide a reference value for the prognosis

**作者简介:**杨建华,男,副主任医师,主要从事消化系统及乳腺、女性生殖系统肿瘤病理学诊断的相关研究。  
**本文引用格式:**杨建华,牛广旭,郭晓娟,等.胃癌组织中 miR-133a-3p、miR-4317 的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2020,41(6):702-705.

and diagnosis of gastric cancer patients.

**Key words:**gastric cancer; miR-133a-3p; miR-4317; clinical characteristics; prognosis

胃癌是人类最常见的癌症类型之一,是仅次于肺癌的第二大肿瘤死亡原因,每年新增胃癌患者达 93.4 万例<sup>[1]</sup>,我国胃癌致死病例占全世界胃癌致死总数的 40%左右<sup>[2]</sup>。不同胃癌患者的早期症状各不相同<sup>[3]</sup>,胃癌常在晚期诊断,伴有恶性增生和转移<sup>[4]</sup>。尽管目前胃癌的化疗和分子靶向治疗取得了进展,但对晚期胃癌患者的预后仍然不利,胃癌的 5 年生存率低于 25%<sup>[5-6]</sup>。因此,寻找一种能够在早期预测和术后预警胃癌患者生存的检测指标具有重要的临床意义。微小 RNA(miR)是一种长度为 19~24 个核苷酸的单链非编码 RNA,它参与人类近 1/3 基因的表达调控,在发育时序的控制、细胞周期调控、细胞凋亡等方面发挥着重要的作用<sup>[7]</sup>。miR-133a 在食管癌<sup>[8]</sup>、膀胱癌<sup>[9]</sup>、结直肠癌<sup>[10]</sup>等多种肿瘤中存在异常表达,并在肿瘤的侵袭、转移、增殖、凋亡及药物耐药方面发挥重要的调节作用。有研究发现,miR-133a 在胃癌中表达也存在显著异常,并抑制胃癌的发生、发展<sup>[11]</sup>;miR-133a-3p 在胃癌的发生和发展过程中发挥重要作用,有研究报道 miR-133a-3p 能够抑制胃癌细胞 SGC7901 的增殖和迁移<sup>[12]</sup>。miR-4317 位于 18p 11.31,是一种新发现的 miR,在黑色素瘤<sup>[13]</sup>和非小细胞肺癌<sup>[14]</sup>等多种肿瘤中均有异常表达。miR-133a-3p 和 miR-4317 在胃癌患者中均表现为异常表达,并且二者与胃癌的发生和发展有着密切的关系,然而目前临床上关于胃癌中 miR-133a-3p 和 miR-4317 的研究以及二者与胃癌患者的临床特征间的关系研究较少。因此本研究主要通过分析 miR-133a-3p 和 miR-4317 在胃癌组织表达水平,探讨二者与胃癌患者的预后、临床特征的关系,为胃癌的预测和预后判定提供参考。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2010 年 4 月到 2012 年 3 月入住本院的 60 例胃癌患者的胃癌组织标本(非坏死部分)及其相应的癌旁正常组织标本(距离≥5 cm 癌旁正常组织)。纳入标准:病理学诊断为胃癌,采用手术切除(根治术或姑息性手术),患者术前未进行任何放疗和辅助治疗,临床资料及随访资料完整,签署知情同意书;排除标准:合并其他恶性肿瘤,术前已接受抗肿瘤治疗者,患全身感染性疾病、肝肾疾病者。本研究 60 例胃癌患者年龄 21~75 岁,<60 岁患者 33 例,≥60 岁患者 27 例;男性患者 45 例,女性患者 15 例;低分化患者 28 例,中高分化患者 32 例;淋巴结转移患者 35 例,无淋巴结转移患者 25 例;浸润深度:黏膜

下各层 23 例,浆膜层 37 例;有远处转移 44 例,无远处转移 16 例;TNM 分期:I+II 期 26 例,III+IV 期 34 例。本研究经医院伦理委员会审核同意。

1.2 方法

**1.2.1 组织 RNA 提取及实时荧光定量反转录 PCR (RT-qPCR)试验** Trizol 试剂(Takara 公司)提取来自组织中的总 RNA。反转录试剂盒(Takara 公司)对 mRNA 进行反转录。RT-qPCR 使用试剂盒 SYBR Green PCR Kit(Takara 公司)。反应条件如下:95 ℃ 2 min;95 ℃ 15 s;60 ℃ 1 min,共 45 个循环。U6 引物为 miR-4317 和 miR-133a-3p 内源性对照。所用特异性引物序列如下:miR-133a-3p 正向引物为 5'-CGA GCC TTT GGT CCC CTT CAA C-3',miR-133a-3p 反向引物为 5'-TCA ACT GCT GGT GTC GTG GAG TCG GC-3';miR-4317 正向引物为 5'-ATC CAG TGC GTG TCG TG-3',miR-4317 反向引物为 5'-TGC GT C ACA TTG CCA GG-3';U6 正向引物为 5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',U6 反向引物为 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3';2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算相对表达量。

**1.2.2 随访** 采用电话或者门诊复查的方式对患者进行随访,每 3 个月随访 1 次,随访时间为确诊后 1~60 个月,直至患者死亡或者截止随访时间。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS24.0 软件进行统计分析。观测资料主要为计量资料,以  $\bar{x} \pm s$  及中位数(M)表示,两组独立样本间比较采用双尾 *t* 检验(正态资料),Kaplan-Meier 生存曲线分析患者的术后生存情况,两组生存率比较采用 Log Rank 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 不同胃组织中 miR-133a-3p 与 miR-4317 的表达** RT-qPCR 试验结果显示,胃癌组织中 miR-133a-3p、miR-4317 相对表达量均低于癌旁正常组织,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 miR-133a-3p、miR-4317 在不同胃组织中相对表达量比较 $\bar{x} \pm s(M)$

| 组织类型     | <i>n</i> | miR-133a-3p     | miR-4317        |
|----------|----------|-----------------|-----------------|
| 癌旁正常组织   | 60       | 1.03±0.21(1.06) | 1.01±0.09(1.08) |
| 胃癌组织     | 60       | 0.35±0.11(0.34) | 0.55±0.14(0.49) |
| <i>t</i> |          | 22.219          | 21.409          |
| <i>P</i> |          | 0.000           | 0.000           |

**2.2 胃癌组织中 miR-133a-3p 与 miR-4317 表达与**

患者临床特征的关系 胃癌组织中 miR-133a-3p 表达水平与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移有关( $P < 0.05$ ),而与患者年龄、性别、分化程度、浸润深度、远处转移无关( $P > 0.05$ );miR-4317 表达水平与淋巴结

转移、远处转移及肿瘤 TNM 分期有关( $P < 0.05$ ),而与患者年龄、性别、浸润深度、分化程度无关( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 胃癌组织中 miR-133a-3p 和 miR-4317 表达与患者临床特征的关系

| 临床特征   |            | n  | miR-133a-3p           |       |       | miR-4317              |       |       |
|--------|------------|----|-----------------------|-------|-------|-----------------------|-------|-------|
|        |            |    | 水平( $\bar{x} \pm s$ ) | t     | P     | 水平( $\bar{x} \pm s$ ) | t     | P     |
| 年龄     | <60 岁      | 33 | 0.32±0.19             | 1.557 | 0.125 | 0.53±0.20             | 1.006 | 0.320 |
|        | ≥60 岁      | 27 | 0.39±0.15             |       |       | 0.57±0.10             |       |       |
| 性别     | 男          | 45 | 0.37±0.29             | 1.378 | 0.175 | 0.52±0.31             | 1.518 | 0.135 |
|        | 女          | 15 | 0.29±0.15             |       |       | 0.65±0.20             |       |       |
| 淋巴结转移  | 有          | 35 | 0.31±0.09             | 2.242 | 0.029 | 0.51±0.21             | 2.037 | 0.046 |
|        | 无          | 25 | 0.37±0.11             |       |       | 0.61±0.15             |       |       |
| 分化程度   | 低          | 28 | 0.42±0.37             | 1.572 | 0.123 | 0.48±0.35             | 1.621 | 0.110 |
|        | 中高         | 32 | 0.29±0.25             |       |       | 0.61±0.27             |       |       |
| 浸润深度   | 黏膜下各层      | 23 | 0.34±0.37             | 0.229 | 0.820 | 0.50±0.31             | 1.114 | 0.273 |
|        | 浆膜层        | 37 | 0.36±0.25             |       |       | 0.58±0.19             |       |       |
| 远处转移   | 有          | 44 | 0.39±0.35             | 1.552 | 0.126 | 0.44±0.21             | 2.447 | 0.017 |
|        | 无          | 16 | 0.24±0.27             |       |       | 0.59±0.21             |       |       |
| TNM 分期 | I + II 期   | 26 | 0.38±0.10             | 2.060 | 0.044 | 0.58±0.08             | 2.345 | 0.022 |
|        | III + IV 期 | 34 | 0.32±0.12             |       |       | 0.52±0.11             |       |       |

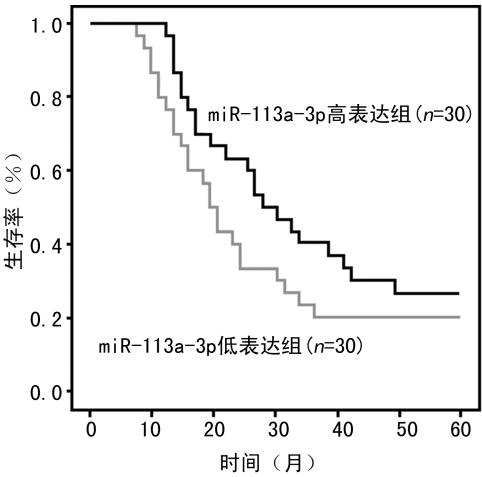


图 1 miR-133a-3p 与患者预后的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.3 miR-133a-3p 和 miR-4317 表达与患者预后的关系 (1)miR-133a-3p 表达对预后的影响:以 miR-133a-3p 中位数(0.34)为界,将胃癌患者分为 miR-133a-3p 高表达组( $n = 30$ )和 miR-133a-3p 低表达组( $n = 30$ )。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,miR-133a-3p 高表达组与低表达组术后 5 年生存率为 26.67%(8/30)和 20.00%(6/30),术后生存时间为(27.57±2.55)个月和(20.80±2.30)个月,两组之间生存率差异有统计学意义(Log Rank  $\chi^2 = 17.920$ ,  $P = 0.001$ ),见图 1。(2)miR-4317 表达对预后的影

响:以 miR-4317 表达量中位数(0.49)为界,将胃癌患者分为 miR-4317 低表达组( $n = 30$ )和 miR-4317 高表达组( $n = 30$ )。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,miR-4317 高表达组与低表达组术后 5 年生存率为 30.00%(9/30)和 16.67%(5/30),术后生存时间为(32.97±2.56)个月和(24.51±2.55)个月,两组生存率差异有统计学意义(Log Rank  $\chi^2 = 21.130$ ,  $P = 0.001$ ),见图 2。

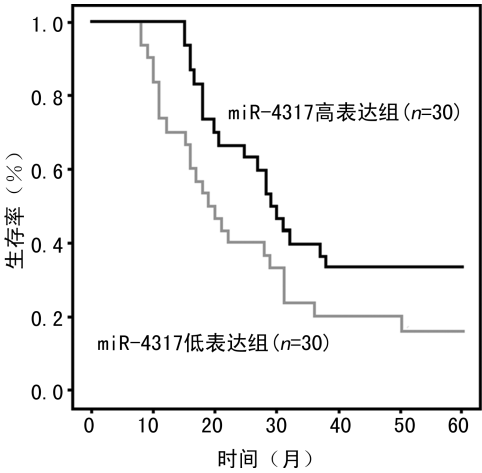


图 2 miR-4317 与患者预后的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨 论

胃癌是目前我国最为常见的恶性肿瘤之一,主要

来自胃黏膜上皮的恶性肿瘤,手术切除是目前胃癌治疗的主要手段,但是,由于胃癌在早期阶段无明显的临床症状,因此,大多数患者确诊时已经处于癌症晚期,所以预后较差<sup>[15]</sup>。在中国,胃癌仍然是一个沉重的负担,对这种疾病没有有效的治疗方法,准确预测胃癌患者的预后对于胃癌患者的治疗是非常重要的。到目前为止,TNM 分期、淋巴结转移、临床分期等特征在临床应用中,对预测胃癌患者的预后,指导个体治疗有重要意义<sup>[16]</sup>。然而,这些特征的应用还不能够满足临床需求。目前人们对 miR 的研究越来越多,研究认为,一些 miR 具有预测胃癌和预后生物标志物的潜力,例如 miR-335-5p,miR-558 和 miR-145-5p<sup>[17-19]</sup>。因此寻找特异性的早期预测标志物,能够早期预测和术后预警胃癌患者生存的检测指标具有重要的临床意义。

miR 是一类高度保守的非编码 RNA 分子,在肿瘤的发生和发展过程中发挥重要的作用,可以作为肿瘤分子的标志物,在肿瘤的早期预测和治疗过程以及患者的预后判断中发挥重要的作用<sup>[7]</sup>。很多癌症如肺癌、乳腺癌、前列腺癌等,肿瘤组织和正常组织对比,miR 存在差异性表达<sup>[20-22]</sup>。miR-133 序列首次在小鼠上被发现,人类基因组中有 3 个已知的 miR-133: miR-133a-1、miR-133a-2 和 miR-133b<sup>[23]</sup>。有研究通过对 TCGA 数据库进行 miR-Nomes 分析发现 miR-133a 家族在胃癌中表达均为下调趋势,并且通过 SGC-7901、MNK-45 胃癌细胞系和原发胃癌组织进行验证,证实了该结果,表明 miR-133a 在胃癌的发生和发展过程中发挥重要作用<sup>[24]</sup>;miR-133a-3p 在胃癌中表现为异常表达,有研究证明 miR-133a-3p 能够通过靶向调控 Mcl-1 和 Bcl-xL 促进细胞发生凋亡<sup>[25]</sup>。miR-4317 位于 18p11.31,是一种新发现的 miR,目前,已有一些研究报道了 miR-4317 在几种肿瘤中的表达模式和生物学功能<sup>[12-13]</sup>。在非小细胞肺癌中,miR-4317 表现为低表达,同时 miR-4317 高表达与肺癌晚期临床分期有关,具有较好的总体生存率,miR-4317 表达可以通过靶向成纤维细胞生长因子 9 来抑制细胞的增殖和转移<sup>[13]</sup>。另一方面,在胃癌中,miR-4317 表达也表现为下调,其高表达可以通过靶向 ZNF 322 来抑制人胃癌细胞的增殖<sup>[14]</sup>。

本文通过 RT-qPCR 验证 miR-133a-3p 和 miR-4317 在 60 例胃癌组织和对应的癌旁正常组织中表达水平,发现相对于癌旁正常组织,miR-133a-3p 和 miR-4317 在胃癌组织中表达均显著下调。同时通过对胃癌患者的临床特征进行分析,结果显示 miR-133a-3p 表达水平和 TNM 分期、淋巴结转移有关,而与患者的年龄、性别以及分化程度、浸润深度和远处

转移无关。在胃癌组织中,当 miR-133a-3p 表现低表达时,患者发生明显淋巴结转移,并且具有较晚的分期;以上结果表明 miR-133a-3p 在胃癌的发生和发展中主要发挥抑癌的作用,它的高表达与肿瘤的恶性程度有关。同时预后显示,miR-133a-3p 高表达的患者具有较好的预后和较高的术后生存率,可以作为判断患者预后情况的一项指标。miR-4317 表达水平和远处转移、TNM 分期、淋巴结转移存在有关,而与患者年龄、性别和浸润深度以及分化程度无关。miR-4317 表达下调时,胃癌患者容易发生远端转移,并且发生明显的淋巴结转移,肿瘤具有较晚的分期;表明 miR-4317 在胃癌的发生和发展中主要发挥抑癌功能,同样它的高表达与肿瘤的恶性程度有关。同时预后显示,miR-4317 高表达的患者具有较好的预后和较高的术后生存率,可以作为判断患者预后情况的一项指标。

在胃癌的发生和发展过程中,miR-133a-3p 和 miR-4317 可能发挥着癌基因的功能,miR-133a-3p 和 miR-4317 的高表达能够抑制胃癌的肿瘤形成和恶性进展过程,且均与患者的不良预后密切相关。因此 miR-133a-3p 和 miR-4317 很可能作为胃癌预测和预后判断的潜在靶点。

#### 4 结 论

本研究表明,miR-133a-3p 和 miR-4317 在胃癌中的表达均明显下调,并与胃癌的进展和预后不良有关,提示其可能作为胃癌预测的潜在生物标志物和治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] HASHIM D, BOFFETTA P, VECCHIA C L, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities [J]. Ann Oncol, 2016, 27(5): 926-933.
- [3] 宋杰, 陈风格, 赵伟, 等. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(9): 704-707.
- [4] KANAGAVEL D, FEDYANIN M, TRYAKIN A, et al. Second-line treatment of metastatic gastric cancer: current options and future directions [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(41): 11621-11635.
- [5] LEE S Y, OH S C. Changing strategies for target therapy in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(3): 1179-1189.
- [6] 李小宝, 訾永宏, 刘勇峰, 等. 不同术式治疗的 T1~T4 期胃癌患者 5 年生存率分析 [J]. 山东医药, 2016, 56(27): 77-79.
- [7] KONG Q R, JI D M, LI F R, et al. MicroRNA-221 pro-

- motes myocardial apoptosis caused by myocardial ischemia-reperfusion by down-regulating PTEN[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9):3967-3975.
- [8] GAO S H, LIU J, ZHANG H J, et al. Low miR-133 expression is a predictor of outcome in patients with esophageal squamous cell cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(18):3788-3792.
- [9] GAO L, LI S H, TIAN Y X, et al. Role of downregulated miR-133a-3p expression in bladder cancer: a bioinformatics study[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10(23):3667-3683.
- [10] 张同, 施承民, 徐玉, 等. 结直肠癌患者血浆中 miR-141-3p 及其靶基因的表达变化及相关性分析[J]. *重庆医学*, 2019, 48(1):76-79.
- [11] LI C, LI X, GAO S, et al. MicroRNA-133a inhibits proliferation of gastric cancer cells by downregulating ERBB2 expression[J]. *Onco Res*, 2017, 25(7):1169-1176.
- [12] 周欣亮, 吴昊, 李丹, 等. miR-133a-3p 在胃癌组织和血浆中的表达及其对胃癌细胞增殖的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(6):613-619.
- [13] SAND M, SKRYGAN M, SAND D, et al. Comparative microarray analysis of microRNA expression profiles in primary cutaneous malignant melanoma, cutaneous malignant melanoma metastases, and benign melanocytic nevi[J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 351(1):85-98.
- [14] HE X, CHEN S Y, YANG Z, et al. miR-4317 suppresses non-small cell lung cancer (NSCLC) by targeting fibroblast growth factor 9 (FGF9) and cyclin D2 (CCND2) [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):230.
- [15] HU X, ZHANG M, MIAO J, et al. miRNA-4317 suppresses human gastric cancer cell proliferation by targeting ZNF322[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(8):923-930.
- [16] 龚玉竹, 庞学利, 杨松柏, 等. 淋巴结转移阴性的胃癌患者临床病理特征及生存探讨[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(3):466-469.
- [17] SANDOVAL-BORQUEZ A, POLAKOVICOVA I, CARASCO-VELIZ N, et al. MicroRNA-335-5p is a potential suppressor of metastasis and invasion in gastric cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9(1):114.
- [18] ZHENG L, JIAO W, SONG H, et al. miRNA-558 promotes gastric cancer progression through attenuating Smad4-mediated repression of heparanase expression[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(9):e2382.
- [19] ZHANG Y, WEN X, HU X L, et al. Downregulation of miR-145-5p correlates with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(14):3026-3030.
- [20] 鄢俊, 钟志宏, 施华球, 等. miRNA-520a-3p 调控 MAP3K2 表达对肺癌干细胞凋亡的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(13):2051-2056.
- [21] MULRANE L, KLINGER R, MCGEE S F, et al. microRNAs: a new class of breast cancer biomarkers[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2014, 14(3):347-363.
- [22] ERDMANN K, KAULKE K, THOMAE C, et al. Elevated expression of prostate cancer-associated genes is linked to down-regulation of microRNAs [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):82.
- [23] WANG Q, LI Z, LU Y, et al. microRNA-133: expression, function and therapeutic potential in muscle diseases and cancer[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(9):817-828.
- [24] LIU Y, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Identification of miRNomes in human stomach and gastric carcinoma reveals miR-133b/a-3p as therapeutic target for gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1):58-66.
- [25] 邵娟, 张蕾, 王继军, 等. MiR-133a-3p 抑制人胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭研究[J]. *扬州大学学报(农业与生命科学版)*, 2017, 38(1):30-34.

(收稿日期:2019-06-08 修回日期:2019-10-25)

(上接第 701 页)

- 非小细胞肺癌临床进展及预后的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(17):104-108.
- [5] 张秦畅. Pembrolizumab 在 PD-L1 阳性晚期 NSCLC 患者的疗效观察及其与外周血 T 细胞 PD-1, TIM-3 表达的相关性研究[D]. 扬州:扬州大学, 2017.
- [6] 张娟, 张正昊, 庞楠楠, 等. Tim-3 在恶性肿瘤中的表达及机制的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(21):3667-3670.
- [7] 申学杰, 潘娜, 魏枫, 等. 探讨 Tim-3 在非小细胞肺癌浸润巨噬细胞上的表达及其对预后的影响[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(7):559-568.
- [8] 吉芑, 陈迪康, 卞建叶, 等. TIM-3 在人非小细胞肺癌 CD4<sup>+</sup> 肿瘤浸润淋巴细胞的表达增强提示预后不良[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(6):808-811.
- [9] 徐本玲, 袁鹏, 陈广玉, 等. 三阴性乳腺癌患者外周血及肿瘤组织中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞上 Tim-3 和 PD-1 的表达及其临床意义[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(7):1173-1176.
- [10] 徐本玲, 袁龙, 袁鹏, 等. 胃癌患者外周及肿瘤组织中 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞上 Tim-3 的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(1):108-112.
- [11] 李晓莉, 吴小津, 吴德沛. TIM-3/Galectin-9 通路在器官移植后 T 细胞免疫应答中的作用研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(12):1097-1100.
- [12] 周笑, 李佳鸿, 王秀楠. 奥沙利铂、顺铂和卡铂抗膀胱癌作用体外对比性研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(2):160-164.

(收稿日期:2019-05-28 修回日期:2019-10-11)